

Aus der Augenklinik der Universität Marburg

Direktor: Professor Dr. W. Straub

**Aggressives Lidbasaliom bei Erythrodermia
ichthyosiformis congenita sicca (EICS)**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von
EVA - MARIA TIEBEL
aus Mittenwald

Marburg 1977

Aggressives Lidbasaliom bei Erythrodermia
ichthyosiformis congenita sicca (EICS)

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von
E v a - M a r i a T i e b e l
aus Mittenwald



Als Dissertation angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 15.7.1977

Tag der mündlichen Prüfung

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Professor Dr. Neurath

Referent: Prof. Dr. W. Straub

Correferent: Prof. Dr. Dr. Hering

Meinen Eltern gewidmet

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	Seite
1. Einleitung	5
Thematik und Fragestellung	
2. Beschreibung der Krankheitsbilder	6
2.1. Ichthyosis congenita	6
2.1.1. Allgemeines, Vererbungsmodi, Abgrenzung der verschiedenen Ichthyosis-Formen	6
2. Historische Aspekte	14
3. Makroskopische Kennzeichen	14
4. Augenbeteiligung	16
5. Mikroskopische Kennzeichen	20
2.2. Basaliom	20
2.2.1. Allgemeines, Nomenklatur, Historische Aspekte	20
2. Lokalisation bei Beteiligung im Augenbereich	20
3. Makroskopische Kennzeichen und Verlauf der Erkrankung	23
4. Mikroskopische Kennzeichen	25
5. Ätiologie	30
6. Altersverteilung	30
7. Geschlechtsspezifität	33
3. Eigene Untersuchungen	35
3.1. Fallvorstellung	35
3.1.1. Makroskopische Untersuchung	35
2. Mikroskopische Untersuchung	37
Histologische Befunde	38
4. Diskussion	
Zusammenhänge zwischen Ichthyosis und Basaliom?	
Literaturdurchsicht und Stellungnahme	49
5. Zusammenfassung	53
6. Literaturverzeichnis	54

1. Einleitung

Einführung in die Thematik und Fragestellung

Über das gemeinsame Auftreten von Ichthyosis congenita (EICS) und Basaliom ist in der Literatur bisher noch nicht berichtet worden.

Das Basaliom kommt nach BIRGE (1937), REESE (1963) und PAYNE et al. (1969) im sechsten Lebensjahrzehnt am häufigsten vor; LISCH (1949), BARRON (1962) und SCHMIDT (1963) fanden einen Gipfel in den Altersklassen von 61-70 Jahren. Da Patienten mit einer stark ausgeprägten Ichthyosis congenita nur selten in das "Basaliomalter" gelangen, liegt wohl in dieser Tatsache die Begründung für eine bislang fehlende Beschreibung des Zusammentreffens beider Krankheitsbilder.

In dieser Arbeit wird eine vierundsechzigjährige Frau mit Ichthyosis congenita vorgestellt, bei der wegen Lagophthalmus 1966 an beiden Augen Ektropium-Operationen mit freiem Transplantat durchgeführt wurden. Am rechten Auge mußten zunächst vier Wochen später wegen Entropiums, dann ein Jahr später wegen erneutem Lagophthalmus Revisionen vorgenommen werden. Sieben Jahre nach diesen Operationen hatte sich am rechten Ober- und Unterlid ein Basaliom mit tief in die Orbita infiltrierendem Wachstum ausgebildet, so daß eine Exenteratio orbitae vorgenommen werden mußte.

Ausgehend von diesem Fall soll versucht werden aufzuzeigen, ob und inwieweit eine kausale oder morphologische Verknüpfung zwischen EICS und Basaliom vorhanden ist.

2. Beschreibung der Krankheitsbilder

2.1. Ichthyosis congenita (EICS)

2.1.1. Seit der Mitte des vorigen Jahrhunderts existieren zahlreiche Meinungen über den Formenkreis der Ichthyosen. Man war - und ist sich zum Teil heute noch - uneinig über das äußere Erscheinungsbild der einzelnen Formen, über Unterschiede im Erbmodus, der Morphologie und Lokalisation.

Von JAY, BLACK, KERR (1966) und OMULECKI/WOZNIAK (1972) wurde zumindest eine tabellarische Gliederung der einzelnen Ichthyosisformen und ihrer Vererbungsmodi aufgestellt. Diese Klassifikation wurde 1975 von LEVER/SCHAUMBURG noch erweitert und ergänzt:

Name des Phänotyps		Genetische Gruppe
1. Ichthyosis vulgaris	ADI	Autosomal dominant
2. Erythrodermia ichthyosiformis bullosa	EICB	Autosomal dominant
3. Erythrodermia ichthyosiformis sicca ("I.congenita")	EICS	Autosomal rezessiv
4. "Sex-linked Ichthyosis"	XRI	X-chromosomal gebunden rezessiv
5. Erythrokeratodermia variabilis		Autosomal dominant
6. Ichthyosis linearis circumflexa		Autosomal rezessiv

Weiterhin werden vier mit Ichthyosen verbundene Syndrome aufgeführt:

- | | |
|------------------|--|
| a. RUD's Syndrom | ADI, verbunden mit Infantilismus und Epilepsie |
|------------------|--|

b. REFSUM's Syndrom

ADI, verbunden mit Ataxie, progressiven Extremitätenpareesen, Retinitis pigmentosa

c. SJÖGREN-LARSSON-Syndrom

EICS, verbunden mit Intelligenzverlust und spastischen Lähmungen

d. NETHERTON's Syndrom

EICS oder 6., verbunden mit Kopphaaranomalien

Laut SCHNYDER/KONRAD (1967) ist jedoch außer den Erbgängen bei ADI und XRI nur der Erbgang einer der Untergruppen der EICS, nämlich der Ichthyosis congenita mitis (RIECKE II, siehe unten), statistisch gesichert, bei den anderen beiden, der I. congenita gravis (RIECKE I) und I. congenita tarda (RIECKE III), dagegen nicht. ANTON-LAMPRECHT (1972) bestätigt die Wahrscheinlichkeit eines autosomal-rezessiven Erbgangs bei EICS.

Obwohl sich die einzelnen Formen der Ichthyosis in vielerlei Hinsicht unterscheiden, z.B. Lokalisation der ichthyotischen Veränderungen, Quantität und Qualität der Schuppen, Krankheitsverlauf etc., wurden und werden sie immer wieder verwechselt. Nach VANDERSTEEN/MULLER (1972) ergeben selbst die lichtmikroskopischen Untersuchungsmethoden keinerlei diagnostische Sicherheit, weil die dort sichtbaren Veränderungen bei den einzelnen Ichthyosis-Typen nicht unbedingt artspezifisch sind.

In den letzten Jahren haben sich besonders WELLS/KERR (1966), FROST, WEINSTEIN, VAN SCOTT (1966), SCHNYDER/KONRAD (1967), FEINSTEIN/ACKERMAN (1970), OMULECKI/WOZNIAK (1972) und ANTON/LAMPRECHT (1973) mit der Aufklärung der feinstrukturellen Unterschiede der verschiedenen Ichthyosis-Arten befaßt. Mit teils histo-chemischen Methoden, wie z.B. ^3H -Thymidin-Markierung der Basalzellschicht und histologischen Färbemethoden, teils elektronenmikroskopischen Untersuchungen gelang es, das verworrene Bild der Ichthyosen weitgehend zu differenzieren.

Die heutigen Erkenntnisse bezüglich der Ultrastruktur (ANTON/LAMPRECHT [1973]) bzw. der Histogenetik der Ichthyosen sind in den Tabellen 1-3 dargestellt, wobei lediglich auf die Hauptformen EICS, ADI und XRI eingegangen wird (s. S. 8-13).

Tabelle 1

<u>EICS</u> (Fein- struktur	FROST, WEIN- STEIN, v.SCOTT (1966)	SCHNYDER/ KLUNKER (1966)	SCHNYDER/ KONRAD (1967)
Stratum corneum	Hyperkeratose	Massive Hyperkeratose, herdförmige Parakeratose	Desorganisierte Hyperkeratose mit parakeratot.Herden teils homogene, teils lamelläre Struktur
Stratum granulosum	Stark ver- breitert	Verbreitert	Mehrreihig, mind. zweireihig. 1.Prägranulose Degeneration 2.Perinukleäre vakuolige Deg. 3.Dyskeratotische Zellen
Keratohyalin: quantitativ qualitativ		vergrößert, ver- größert, Form u. Farbe unregelm.	
Tonofibrillen			
Follikuläre Keratose		Vorhanden	Vorhanden
Stratum spinosum		Akanthotisch mit verlänger- ten Reteleisten	Akanthotisch
Stratum basale quantitativ qualitativ			
Mitotische Aktivität der Basalzellen	Erhöht		Erhöht
Epidermale Transitzeit	4-5 Tage		
Epiderm.Pro- liferations- rate	Exzessiv		Gesteigert
Stratum papillare		Lymphohistio- cytäre ent- zündliche In- filtrate	Perivaskuläre und perifollikul.Ent- zündl.histiozytäre Infiltrate
Schweißdrüsen			
Talgdrüsen			

KONRAD, B. (1967)	OMULECKI/ WOZNIAK (1972)	ANTON- LAMPRECHT (1972)	VANDERSTEEN/ MULLER (1972)
	Hyperkeratose mit orthoke- ratot. Verhor- nungsmodus; stellenweise Parakeratose	Proliferations- hyperkeratose, quantit. + qualit. in weiten Berei- chen Parakerat.	Hyperkeratose, unterbrochen von parakeratot. Her- den, lamelläre Struktur
Perinucleäre Vakuolisierung und sog. "prä- granulöse Degeneration	Verbreitert (mit Ausnah- me der para- keratotischen Herde!)		Zwei- und mehr- reihig
		Vermindert	Normal bis leicht vergrößert
		Vermindert	
	Nicht vorhanden		
	Verbreitert, akanthot. mit var. Papillösegrad		Normal bis ver- breitert, einge- Glykogengranula
		verbreitert, normal pigmentiert	
Deutlich erkennbar		Erhöht	
		Verkürzt	
			Erhöht
		Entzündl. Infil- trate aus Lymph- knoten, Histiocy- ten, einz. Mastz.	Chron.-entzündl. Infiltrate in den oberen Schichten
			Normal

Tabelle 2

<u>ADI</u> (Feinstruktur)	FROST, WEINSTEIN, v. SCOTT (1966)	NEUS, KERR (1967)
Stratum corneum	Retentions-Hyperkeratose, erzeugt durch "vermehrte Klebrigkeit des Stratum corneum"	Leichte Hyperkeratose, Modus orthokeratotisch, gelegentlich Parakeratose
Stratum granulosum	Fehlt	Normal bis verschmälert
Keratohyalin		
quantitativ:		
qualitativ:		
Tonofibrillen		
Follikuläre Keratose		
Stratum spinosum		Normal
Stratum basale		
quantitativ:		Normal
qualitativ:		Normal
Mitotische Aktivität der Basalzellen	Kein Anstieg	
Epidermale Transitzeit	Normal (10-14 Tage)	
Epidermale Proliferationsrate	Normal	
Stratum papillare		Perivaskuläre Infiltrate
Schweißdrüsen		Normal - leicht vermindert
Talgdrüsen		Vermindert

SCHNYDER/KONRAD
(1967)

OMULECKI/WOZNIAK
(1972)

ANTON-
LAMPRECHT
(1973)

Verbreitert,
Hyperkeratose

Orthokeratotische
Hyperkeratose
(40-60 Lagen)

Meist einreihig; sel-
tener abschnittsw.
einreihig u. fehlend
("Folge des Defekts
d. Keratohyalinsynthese")

Schmal, stellen-
weise fehlend

Fehlen bzw. starke
Verschmälerung;
stets einreihig

Granula sind klein,
bröcklig oder
schwammig-porös

Feinkrümelige bis
schwammartige Granula;

Qualitativer Defekt der
Keratohyalinsynthese
ist allein signifikant
für ADI !

Vorhanden

Vorhanden

Normal bis ver-
schmälert

Normal

Hyperpigmentiert

Normal
Hyperpigmentiert

Hyperpigmentiert

Erniedrigt

Deutlich
herabgesetzt

Entzündliche lympho-
histiocytäre Infiltr.

Tabelle 3

<u>XRI</u> (Feinstruktur)	NELLS, KERR (1966)	FEINSTEIN- ACKERMANN (1970)
Stratum corneum	Massive Hyperkeratose, kaum Parakeratosen	Normales Keratinmuster
Stratum granulosum	Verdickt	
Keratohyalin quantitativ: qualitativ:		
Tonofibrillen		
Follikuläre Keratose	Fehlt	
Stratum spinosum	Verdickt	
Stratum basale quantitativ: qualitativ:	Verdickt	
Mitotische Aktivität der Basalzellen		
Epidermale Transitzeit		
Epidermale Proliferationsrate		
Stratum papillare	Vergrößerte Reteleisten: perivaskuläre Infiltrate	
Schweißdrüsen	Verringert	
Talgdrüsen	Normal	

OMULECKI/WOZNIAK

ANTON-LAMPRECHT

(1972)

(1973)

Orthokeratotische
Hyperkeratose
(ohne Akanthose)

Retentions-Hyperkeratose,
normales Keratinmuster;
70-90 Lagen orthokerato-
tische Hornzellen; nir-
gends Parakeratosen

Sichtbar, aber
nicht verbreitert

Gelegentlich verbrei-
tert

Vermehrt
Normal

Fehlt

Keine Akanthose, quan- Gelegentlich Akanthose
tit.:meist normal

Meist normal
Hyperpigmentiert

stark hyperpigmentiert

Mäßig

Im folgenden wird nur auf das - im Fall der vorgestellten Patientin vorliegende - Krankheitsbild der EICS (Erythrodermia ichthyosiformis congenita sicca oder Ichthyosis congenita) Bezug genommen.

2.1.2. Historische Aspekte

Das Krankheitsbild der Ichthyosis congenita wird in der Literatur erstmals von RICHTER (1792) und HINTZE (1820) beschrieben, wobei diese Bezeichnung "I. cong." hauptsächlich von den Pädiatern geprägt wurde, die die Erkrankung bei Neugeborenen und Säuglingen sahen. Aber schon RIECKE (1900) unterscheidet nach dem klinischen Verhalten drei verschiedene Ichthyosis-congenita-Arten: die I. cong. gravis, larvata und tarda (RIECKE I, II, III). Die letztgenannte Form wurde in der Literatur von den Dermatologen als Affektion des erwachsenen Menschen beschrieben. BROCC verfaßte darüber 1902 die Abhandlung: "Erythrodermie congénitale ichthyosiforme avec hyperépidermose".

OMULECKI/WOZNIAK (1972) lehnen aufgrund der Existenz dieser tardiven Form die Bezeichnung "Ichthyosis congenita" strikt ab, zumal auch andere Ichthyosis-Typen, so die XRI, sich bei der Geburt ebenfalls schon manifestieren können.

2.1.3. Makroskopische Kennzeichen und Lokalisation

Das morphologische Erscheinungsbild der "I. cong." ist sehr variabel und in erster Linie davon abhängig, welche zeitliche Manifestationsart vorliegt, die I. congenita gravis (RIECKE I), die I. congenita mitis (larvata - RIECKE II) oder die I. congenita tarda sive inversa (RIECKE III).

Gemeinsames Merkmal aller drei Arten ist die einheitliche Lokalisation: die gesamte Haut des Integuments ist verändert, im Gesicht besonders die oberen Partien, und im Gegensatz zur ADI sind auch die großen Flexuren befallen. OMULECKI/WOZNIAK (1972) beschreiben die Schuppen als "tiefgrau, groß-lamellenartig, zentral befestigt und an den Flexuren oft verrucös-kammartig".

Nach SCHNYDER/KLUNKER (1966) wird jeder RIECKE-Form ein typisches Erscheinungsbild zugeordnet:

Bei der I. congenita gravis ist das gesamte Integument in einen braunroten bis grünschwarzen, von Furchen, Rissen und bis zum Corium reichenden Rhagaden durchzogenen Hornpanzer verwandelt. ("Collodium-Baby, Keratoma malignum"). Dieser Schuppenpanzer führe zu Kontrakturen der Glieder und verhindere den Saugakt. Lippen, Lider und Genitalschleimhäute seien ektropioniert, was dem Kind zusammen mit der plattgedrückten Nase und den klumpigen Händen und Füßen ein bizarres Aussehen gebe.

Die I. congenita mitis hingegen besitze diese Veränderungen in mehr oder weniger abgemilderter Ausführung. Hierbei könnten einzelne Regionen von der Hyperkeratose verschieden stark oder gar nicht befallen werden, so daß z.B. das Gesicht ausgespart bleibe. In den hyperkeratotischen Zonen finde sich fakultativ eine entzündliche Rötung, die der Dermatoze ein schmutzig-graues Aussehen verleihe. (daher die neuere Bezeichnung Erythrodermia ichthyosiformis congenita sicca). Die Haut sei teils faltig, weil zu weit, teils gespannt, weil zu eng, atrophisch und papierdünn. Prädispositionsstellen seien Gelenkbeugen, Hals, Nacken und Stamm.

Bei der I. congenita tarda komme es nur zu einer leichten Schuppung - ähnlich der bei der ADI vorhandenen, nur "invers" lokalisiert. ("Invers" bezieht sich hier auf die Lokalisation der Schuppung: bei der I. congenita sind die Gelenkbeugen befallen, während sie bei der ADI ausgespart sind). Da indes auch bei dieser leichten Form fakultativ erythrodermatische Stellen zu beobachten seien, schlagen SCHNYDER/KLUNKER (1966) für alle überlebenden Ichthyosis congenita-Formen die Bezeichnung "Erythrodermie congénitale ichthyosiforme sèche" (EICS) vor. Dieser Name wird hier im weiteren Text verwendet.

Mit der EICS vergesellschaftet, findet man laut übereinstimmender Aussage der Autoren fakultative Zusatzveränderungen wie Haar- und Nagelanomalien sowie - sehr häufig und typisch - Lidveränderungen, gelegentlich auch Augenveränderungen.

2.1.4. Augenbeteiligung

Dieses Thema wird - im Hinblick auf den vorliegenden Fall - ausführlich behandelt.

Über Veränderungen im Augenbereich bei EICS wird in der Literatur viel berichtet. Nach HAMMERSTEIN, MEIERS, HAENSCH (1975) finden sich ophthalmologische Symptome bei EICS bevorzugt an Lidern, Konjunktiva und Hornhaut. Im Jahre 1834 beschrieb ARNOLD in dem "Medizinischen Korespond.-Blatt des Württembergischen Ärztlichen Vereins" als erster einen Fall von Ichthyosis congenita, vergesellschaftet mit Ektropium. SUNDERMANN (1923) schildert eine Keratitis e lagophthalmo bei bestehendem Ektropium und deutet sie als Folge dieses Geschehens. Er beschreibt die Haut aller Lider im ichthyotisch veränderten Gesicht seiner 13jährigen Patientin als "unnachgiebig, lederartig und stark verdünnt". Die Schleimhaut sei gerötet; beiderseits imponierten abstehende Tränenpunkte und Epiphora. In den stark katarrhalisch entzündeten Konjunktivalrändern fanden sich schleimige Eiterfetzen und Tränenflüssigkeit. ELSCHNIG (1923) erläutert bei einem ähnlichen Fall - einer 19jährigen Patientin mit weitgediehenem Ektropium aller Augenlider - das operative Vorgehen zur Anfertigung einer Lidplastik.

1953 stellt WEBER eine 66jährige Ichthyosis congenita-Patientin vor mit zirkulärer Schrumpfung von Ober- und Unterlidern, die keinen Lidschluß mehr vollziehen konnte und unter Tränenträufeln litt. VELHAGEN (1953) deutet das Ektropium als nicht zu unterschätzenden Faktor bei der Diagnose einer Ichthyosis. Häufig weise ein Ektropium der Lider erst auf das Vorliegen einer Ichthyose hin.

Die Formulierung von JAY, BLACK, WELLS (1968) ist noch eindeutiger: ihrer Ansicht nach tritt Ektropium ausschließlich bei EICS auf. Da das Ektropium bei Ichthyosis congenita sekundär entstehe - wie auch VELHAGEN (1964) meint -, müsse man bei EICS immer mit Ektropium rechnen. Die Autoren sind sich einig, daß bei vorhandenem Ektropium sekundär schädigende Auswirkungen auf Konjunktiva und Cornea möglich sind. Laut DUKE-ELDER

(1964) besteht bei einem Ektropium bei EICS mit einem Grad von Lagophthalmus grundsätzlich die Gefahr einer chronisch-
katarrhalischen Konjunktivitis; ebenso drohen der Cornea Gefahren wegen der fehlenden Schutzwirkung gegen Fremdkörper.

Diese Cornea-Veränderungen werden von MILOT/SHERIDAN (1974) näher analysiert. Sie meinen, ein Ektropium könne Keratitiden auslösen. Die Hornhautentzündung werde dabei durch Austrocknungserscheinungen und durch die Reibung mit den trockenen Lidern bedingt. Nach ihrer Deutung liegt also eine sekundäre Keratitis vor, ausgehend von den schuppigen Lidern und dem Reiben der unregelmäßigen und hyperkeratinisierten ektropionierten Lidschleimhaut.

Die erstmals von VAIL (1940) und später von SAVIN (1956) beobachteten Hornhautknötchen werden von JAY, BLACK, WELLS (1968) als punktförmige epitheliale Erosionen gedeutet, vermutlich ebenfalls sekundär durch die Schuppen auf den Wimpern verursacht.

Auch auf auftretende Konjunktivitiden wird bei einigen Autoren näher eingegangen (s.o. SONDERMANN, DUKE-ELDER). GASTEIGER (1970) schreibt dazu: "... Dieser Zustand (Ektropium, Anm.) bedingt zunächst eine Störung der Tränenabfuhr, da die Tränen nicht mehr planmäßig in die Tränenröhrchen gelangen; im weiteren Verlauf bilden sich beträchtliche chronische Entzündungen der Bindehaut und der Lidränder ... ein angeborenes Ektropium ist selten".

WILSON, GRAYSON, PIERONI (1973) berichtet ebenfalls über EICS, verbunden mit Ektropium, Konjunktivitis und Keratitis.

2.1.5. Mikroskopische Kennzeichen

Wie schon erwähnt, sind die histopathologischen Charakteristika in Tabelle 1, Seite 8, zusammengefaßt - unter Berücksichtigung der zur Zeit maßgebenden Auffassungen. Im folgenden seien nochmals die übereinstimmenden Merkmale aufgezählt: Die verschiedenen cutanen Schichten sind typisch verändert:

Stratum corneum	:	Qualitativ abnorme Proliferations-Hyperkeratose mit orthokeratotischem Verhornungsmodus. Teils homo-
-----------------	---	--

gene, teils lamelläre Hornstruktur.
Stellenweise parakeratotische Herde.
Kein normales Keratinmuster.
Vermehrter Betrag von Interzellu-
lar-Zementsubstanz; höhere Haftfä-
higkeit der Hornzellen aneinander.

- Stratum granulosum : Verbreitert; zwei- und mehrreihig.
SCHNYDER/KONRAD (1967) nennen als
konstante Veränderungen bei EICS:
1. "Prägranuläre Degeneration" -
dyskeratotische Zellen mit Ver-
größerung der Keratohyalingra-
nula
2. Perinukleäre vakuoläre Degenera-
tion.
3. Dyskeratotische Zellen (pykno-
tische Zellkerne), am häufig-
sten im Follikelbereich vorkom-
mend.
Verstärkte Basophilie der Zellkerne.
- Keratohyalin : Quantitativ: vermindert
Qualitativ : normal bis vergrößert,
unregelmäßige Form
und Farbe
- Tonofibrillen : Quantitativ: vermindert
- Follikuläre Keratose
der Haarschäfte und
Drüsen : vorhanden (SCHNYDER/KONRAD, SCHNY-
DER/KLUNKER)
nicht vorhanden (OMULECKI/WOZNIAK)
- Stratum spinosum : Normal bis verbreitert
akanthotisch
gelegentlich Glykogen-Granula
VANDERSTEEN/MULLER (1972): "Die Ke-
ratinocyten scheinen metabolisch
aktiv; ihr Cytoplasma enthält gele-

gentlich Glykogengranula, unzählige Mitochondrien und große Ribosomen-Aggregate. Solche - wie Basalzellen strukturierte - Keratinosomen sind viel zahlreicher als in normaler Haut.

Die frühe Entwicklung und die erhöhte Zahl der Keratinosomen, Mitochondrien und kernhaltigen Zellen hoch oben im Stratum granulosum sind kennzeichnend für eine gestei-
gerte Epidermopoese.

ANTON-LAMPRECHT (1972) schreibt dazu: "Die Abweichungen der Keratinisierung sind im Bereich des Rete Malpighi (= Str. spinosum + Str. basale, Anm.) rein quantitativer Natur: Folge der überstürzten Passage der Keratinocyten durch die Epidermis ... Die Zusammensetzung der Keratinocyten ist bis in die obersten Lagen des Stratum granulosum derjenigen der Basalzellen ähnlich."

Stratum basale:

Quantitativ: normal

Qualitativ : hyperpigmentiert (Melanin)

Mitotische Aktivität
der Basalzellen

: Erhöht
(gemessen mit ^3H -Thymidin (FROST et al.))

Epidermale Transitzeit
(= Passage der Keratinocyten durch das Rete Malpighi)

: Stark verkürzt; ca. 4-5 Tage
(normal: 10-14 d)

Epidermale Proliferationsrate	: Erhöht bis excessiv gesteigert
Stratum papillare	: Perivaskuläre und perifollikuläre lymphohistiocytäre, chronisch entzündliche Infiltrate Einzelne Mastzellen
Schweißdrüsen	: Normal
Talgdrüsen	: Normal

Im Vergleich mit den beiden anderen Hauptformen der Ichthyosis - ADI und XRI (s. Tabellen 2 und 3) - läßt sich hiermit nochmals bestätigen, daß die EICS nicht nur klinisch und genetisch, sondern auch feinstrukturell eindeutig von den übrigen Ichthyosen abgegrenzt werden kann.

ANTON-LAMPRECHT (1972) sieht als den wichtigsten Unterschied gegenüber normaler Haut und den übrigen Ichthyosen die quantitative Verschiebung der Tonofibrillen und des Keratohyalins.

Auf Verlauf der EICS, Altersverteilung und Erbllichkeit wurde schon im vorangegangenen Text kurz eingegangen.

Über eine eventuelle Geschlechtsdisposition ist in der Literatur bislang nichts bekannt.

2.2. Basaliom

2.2.1. Allgemeines, Nomenklatur, Historische Aspekte

Wie bei den Ichthyosen, stehen auch zum Thema "Basaliom" heute noch viele ungeklärte Fragen im Raum, sowohl was Ätiologie, biologisches Verhalten als auch den histogenetischen Charakter des Tumors anbetrifft.

2.2.2. Lokalisation bei Beteiligung im Augenbereich

Mit RINTELEN (1966) sind EINAUGLER/HENKIND (1969) der Meinung, daß Basalzell-Carcinome die häufigsten malignen Augenlid-

Läsionen seien. Auch AURORA/BLØDI (1970) bestätigen diese Auffassung: "... basal cell carcinoma, the commonest malignant lesion of the eyelids ...". Einige andere Autoren haben sich eingehend mit der Lokalisation der Basaliome im Augenbereich und der Häufigkeitsverteilung unteres Augenlid - oberes Augenlid - innerer Augenwinkel - äußerer Augenwinkel - Orbita befaßt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 (Seite 22) zusammengefaßt.

Der prozentuale Anteil von Fällen mit Invasion des Tumors in die Orbita ist niedrig. Laut FAYOS/WILDERMUTH (1962) handelt es sich dabei, wie auch bei Befall des Augapfels und der Konjunktiven, um Rezidive nach unvollständiger Entfernung des primären Basalioms.

Nach Ansicht der meisten Autoren beginnt die Mehrzahl der Basaliome auf der Haut in der Nähe des Lidrandes, aber getrennt von ihm, und befällt die Lidränder erst bei Erreichen einer gewissen Tumorgroße. Allerdings wird auch ein möglicher Zusammenhang zwischen Ausdehnung und Lokalisation der Läsion nicht in Abrede gestellt. Nach AURORA/BLØDI (1970) ist bei Tumorklassifikation am inneren Augenwinkel ein weitaus extendierender Verlauf zu erwarten als in anderen Regionen.

VANCEA/CHISLEAG (1963) warnen ebenfalls bei Basaliom-Lokalisation im Bereich der medialen Unterlid-Hälfte und des inneren Augenwinkels vor der ungünstigen Prognose: "... wegen der Invasionstendenz des Tumors in die darunterliegenden Weichteile und Knochen ...".

Als "Überleitung" zur makroskopischen Betrachtung der Basaliome sei von denselben Autoren folgende Einteilung übernommen:

"Klassifizierung der Basaliome nach dem Krankheitsstadium"

- | | |
|----------------------------|---|
| 1. Stadium (57% der Fälle) | 1-2 cm Ø, auf der Unterlage verschieblich, keine Infiltration in tiefere Gewebe |
| 2. Stadium (32% der Fälle) | an tieferen Schichten anhaftend, bis zu einem der Lidwinkel oder am inneren Lidwinkel gelegen |

Tabelle 4

Lokalisation von Basaliomen am Auge

	BIRGE, H. L. HAYES 1938	LISCH, K. 1949	FAYOS/ WILDERMUTH 1962	SCHMIDT, U. 1963	SMITH/ BROCKMAN 19	VANCEA/ CHISLEAG 1963
unteres Augenlid	54,3%	73,3%	60,7%	34,5%	59,6%	33,2%
innerer Augenwinkel	26,4%	11,1%	17,4%	47,0%	10,9%	51,6%
oberes Augenlid	10,7%	8,8%	11,7%	4,5%	21,9%	8,1%
äußerer Augenwinkel	8,6%	6,6%	5,3%	7,5%	7,6%	7,3%
Orbita	-	-	5,3%	4,5%	-	-

3. Stadium (6% der Fälle) 2-3 cm Ø; ausgedehnte Läsion mit Invasion in den darunterliegenden Knochen oder in beide Lider.
4. Stadium (0,6% " ") Invasion in die Orbita, den Augapfel oder die Nasennebenhöhlen".

2.2.3. Makroskopische Kennzeichen und Krankheitsverlauf

Die Erscheinungsformen des Basalioms sind vielfältig. Während HAMPERL (1974) sich mehr allgemein ausdrückt: "... Das Basaliom ist ein klinisch sehr unterschiedlicher Tumor von unterschiedlichem Malignitätsgrad", legt RINTELEN (1966) die ganze "Palette" dar, "... vom kleinen, verkrustenden, oberflächlichen Geschwür bis zum großen, blauroten exophytischen Tumor oder bis zum tief sich in die Konjunktival- und Orbitalregion einfressenden Ulcus ist außerordentlich groß ...".

Die klinischen Typen des Basalzell-Carcinoms sind nach LEVER-SCHAUMBURG (1975) eingegliedert in:

B-1. Nodulo-ulceratives Basaliom - Häufigster Typ - Ulcus rodens eingeschlossen

Diese Läsion beginnt als wachstartiges kleines Knötchen, oft mit wenigen kleinen oberflächlichen Teleangiektasien, und wächst langsam. Die von FAYOS/WILDERMUTH (1962) beschriebene spätere zentrale Eindellung und die charakteristische Wallbildung am Rand des Tumors sind gleichzusetzen mit der zentralen Ulceration des Basalioms, das noch durch intaktes Epithel begrenzt wird (RINTELEN (1966)). Nach HAYES (1939) bildet sich diese Ulceration gewöhnlich erst bei einem Tumordurchmesser von 5-6 mm aus. In der Literatur sind jedoch auch Fälle mit primärer oberflächlicher Ulceration beschrieben. HAYES (1939) sieht bei ihnen einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Zustand der befallenen Haut und dem Verhalten des Tumors; er beobachtete primäre Ulceration immer dann, wenn das Basaliom in einem Gebiet von Keratose oder Dermatitis lokalisiert war.

Mit Ulcus rodens wird ein "langsam sich vergrößerndes Ulcus, umgeben von einer perlartigen translucen ten Wand" (LEVER-SCHAUMBURG (1975)) bezeichnet.

B-2. Pigmentiertes Basaliom

Diese Form zeigt zusätzlich zu den bei B-1. genannten Kriterien eine braune Pigmentierung.

B-3. Basaliom-Typ Morphea oder Fibrosierendes Basaliom

Es imponiert klinisch als indurierte gelbliche Effloreszenz, die schlecht begrenzt ist. Die darüberliegende Haut bleibt bis zur finalen Ulceration lange intakt.

B-4. Oberflächliches Basaliom

LEVER-SCHAUMBURG (1975) schildert diese Form als "erythemartige - singuläre oder multiple - schuppige, nur leicht infiltrierende Flecken, die langsam durch periphere Ausdehnung wachsen". HAMPERL (1974) spricht von "rasenartiger Ausbreitung".

Als weitere Basaliomtypen wären noch zu nennen: B-5. Fibroepithelioma, B-6. Naevoides Basaliom-Syndrom, B-7. Sklerodermieartiges Basaliom, B-8. Linearer Basalzellnaevus und B-9. Vernarbendes Basaliom. Im Hinblick auf den vorliegenden Fall ist besonders noch aufzuführen:

B-10. Ulcus terebrans

Es wächst außerordentlich schnell, ulceriert frühzeitig und penetriert die umliegenden Gewebe. Klinisch imponiert es, ähnlich dem nodulo-ulcerativen Basaliom, als kleine glasige, gelbliche, rötliche, bräunlich bis schwärzliche Knötchen. GOTTRON-SCHÖNFELD (1960) beschreibt diese Sonderform als einen oft unbeschränkt in Tiefe und Fläche wachsenden Tumor.

Es wird in der Literatur des öfteren die Vermutung geäußert, daß zunächst als nodulo-ulcerative Basaliome diagnostizierte Formen mehr oder weniger plötzlich in schnell wachsende und penetrierende Spezies "umschlagen" können. Diese Ansicht wird auch von HAMPERL (1974) bestätigt. Aufgrund von ungeklärten Einflüssen könne jederzeit ein Wechsel z.B. vom oberflächlichen Basaliom oder vom Fibroepitheliom zu einem invasiven, ulcerierenden Basalzellen-Carcinom vorkommen (GOTTRON-SCHÖNFELD (1960)) sowie ein Übergang eines Ulcus rodens in ein Ulcus terebrans.

Die Grenzen benigne - semimaligne - maligne sind beim Basaliom nicht eindeutig definiert, was sich allein schon in den unterschiedlichen Bezeichnungen "Basaliom" und "Basalzellen-Carcinom" ausdrückt, wobei letzteres vor allem in angelsächsischen Ländern bevorzugt wird. Der Zuordnung zu den malignen Tumoren spricht entgegen, daß das Basaliom nach Ansicht der meisten Autoren (RINTELEN (1966), LEVER-SCHAUMBURG (1975)) grundsätzlich nicht metastasiert. HAMPERL (1974) billigt ihm "enorm seltene Metastasen" zu; BOREL (1973) schließt sich dieser Meinung an mit dem Nachweis von erst 76 metastasierenden Basaliom-Fällen in der gesamten Weltliteratur. Der Wachstumsmodus des Basalioms plädiert dagegen für eindeutige Malignität. RINTELEN (1966) spricht angesichts des infiltrierend-destruktiven Verhaltens von "zum Mindesten finaler Bösartigkeit" und ordnet den Tumor den Carcinomen zu, zumal auch stellenweise eine Entdifferenzierungstendenz der Zellen vorliege. Diesen Diskrepanzen wird in der Literatur häufig dadurch Rechnung getragen, daß man die Basaliome als "semimaligne" bezeichnet.

2.2.4. Mikroskopische Kennzeichen

Nach LEVER-SCHAUMBURG (1975) lassen sich die Basaliome histologisch folgendermaßen unterteilen:

Basalzell-Epitheliome

undifferenziert

differenziert in Richtung Hautanhangsgebilde

M-1. Solides Basaliom

M-2. Keratotisches Basaliom
(Haarstrukturen)

M-3. Cystisches Basaliom
(Fett-, Talgdrüsen)

M-4. Adenoides Basaliom
(apokrine und ekkrine Drüsen)

M-5. Sklerosierendes Basaliom
(REIDBORD et al. (1971))

Ad M-1. Solides Basaliom, undifferenziert (Primordialtyp)

Ursprünglich wurde dem soliden Basaliom ein einheitlicher Zelltyp zugesprochen. HAUSER (1964) spricht von "monomorphen Zellhaufen"; SANDRITTER (1973) vergleicht den "immer gleichen Zelltyp" mit einer wenig differenzierten Basalzelle der Epidermis, und BÜCHNER (1959) definiert ganz klar, daß dann ein Basalzell-Carcinom vorliege, wenn in den Tumormformationen nur ein einheitlicher Zelltyp - ähnlich der Basalzelle - vorliege und eine Schichtendifferenzierung nicht mehr festzustellen sei. GOTTRON (1960) schreibt von "zellulärer Einheitlichkeit des Parenchyms".

Doch sowohl nach REIDBORD et al. (1971) als auch nach LEVER-SCHAUMBURG (1975) besteht das solide Basaliom aus zwei Zellkomponenten:

einmal aus den "charakteristischen Basaliomzellen" im Zentrum des Tumors (SANDRITTER (1973)), HAMPERL (1974): groß, hell, mit rund-ovalem bis länglichem Kern, relativ wenig Cytoplasma und unscharfen Zellgrenzen. Diese Zellen ähneln den Zellen der Haarmatrix oder den unreifen Basalzellen der unreifen Epidermis, besonders denen des primären Epithelkeims, besitzen im Gegensatz dazu jedoch nur äußerst schwach entwickelte Desmosomen und spärliche Tonofilamente.

Die zweite Zellart - meistens in den Randbereichen des Basalioms - ist dunkel, besitzt irreguläre, große wie kleine, hyperchromatische Kerne (viel RNS: daher dunkel!) mit bizarren "star-bust"-Mitosen. Das Cytoplasma ist spärlich, körnig und dunkel gefärbt (SANDRITTER (1973), HAMPERL (1974)). Die aus diesen Zellen formierten Tumormassen von wechselnder Gestalt und Größe sind in die Dermis eingebettet, meist mit Verbindung zur oberflächlichen Epidermis, manchmal mit Verbindung zu einer äußeren Haarscheide.

Die Randzellen zeigen die typische "Palisaden-Anordnung" an der Peripherie. HAMPERL (1974) schreibt dazu: "Immer sind die Tumorstränge durch eine Schicht palisadenförmig angeordneter Epithelzellen abgegrenzt, ähnlich der Basalschicht der Epidermis und des Haarfollikels. Ohne dieses Merkmal keine Diagnose Basaliom!" SANDRITTER (1973) und REIDBORD et al. (1971) schildern dieses Phänomen ebenfalls als eindeutiges Charakteristikum des Basalioms.

Ad M-2. Keratotisches Basaliom

Das keratotische Basaliom zeigt - zusätzlich zu den beiden undifferenzierten Zelltypen des soliden Typs - Differenzierung in Richtung von Haarstrukturen mit parakeratotischen Zellen und Horncysten.

Die parakeratotischen Zellen sind Ausdruck einer partialen Keratinisierung (LEVER-SCHAUMBURG (1975)). Sie besitzen längere Kerne und leicht eosinophiles Cytoplasma sowie deutliche scharfe Zellgrenzen. Entweder liegen sie in Strähnen oder in konzentrischen Wirbeln um die Horncysten herum und erscheinen dort in einigen Bezirken seltsam abgeflacht. LEVER-SCHAUMBURG (1975): "... Wahrscheinlich sind es Zellen mit initialer Keratinisierung, wie die kernhaltigen Zellen in den hornbildenden Zonen des normalen Haarschafts".

Die Horncysten als Ausdruck einer kompletten Keratinisierung (LEVER-SCHAUMBURG (1975)) bestehen aus "osmiophilen zellulären und nicht-zellulären Keratinmassen" (REIDBORD et al. (1971)).

Differentialdiagnostisch interessant zur Abgrenzung gegenüber dem Plattenepithel-CA ist hier eine abrupte Trennung zwischen diesem osmiophilen Material und den Tumorzellen; ein Stratum granulosum wurde nicht beobachtet. BÜCHNER (1959) leugnet jegliche Schichtendifferenzierung beim Basaliom, ebenso BOREL (1973): "... Beim keratinisierten Basalzell-Carcinom besteht ein abrupter Übergang zwischen den Basalzellen und dem Keratin ohne dazwischenliegende Hornzellen." Nach Ansicht von LEVER-SCHAUMBURG (1973) werden die Horncysten direkt von den parakeratotischen Zellen gebildet, so wie die Haarzellen normalerweise ohne Zwischenschaltung des Stratum granulosum keratinisiert werden.

Ad M-3. Cystisches Basaliom

Die cystische Basaliom-Variante zeigt klare, "cystische" Räume im Zentrum der Tumormassen. REIDBORD et al. (1971) deuten dieses Phänomen eher als Folge einer zentralen Degeneration des Tumors, der in seinen zentralen Partien aufgrund schlechter Ernährung nekrotisch zerfällt, denn als Differenzierung der

zentralen Tumorzellen in Richtung von Schweißdrüsen (RINTELEN (1966)).

Ad M-4. Adenoides Basaliom

Dieser Typ besteht aus drüsenähnlichen Tumorformationen, deren Zellen sich ineinander verflechtende Stränge bilden und kreisförmig um Inseln des Parenchyms herum liegen, was ein "spitzen- oder bortenartiges Tumormuster" (LEVER-SCHAUMBURG (1975) ergibt. Die Lumina können entweder mit einer kolloidartigen, basophilen Masse oder mit amorphem granulären Material gefüllt sein, jedoch konnte eine regelrechte ekkrine oder apokrine Sekretionsaktivität der Lumen-Randzellen histochemisch nicht nachgewiesen werden (LEVER-SCHAUMBURG (1975), WOOD et al. (1958). RINTELEN (1966) erklärt diese "pseudoadenoide" Struktur - ähnlich seiner Interpretation des cystischen Basalioms - teils als Zerfallerscheinungen im Tumorparenchym, teils als degenerative Veränderungen mit anschließendem Zerfall.

Ad M-5. Sklerosierendes Basaliom

Hier imponieren die Tumorareale als zellarme Stränge aus undifferenzierten Zellen, die durch ein auffallend eosinophiles fibröses Stroma voneinander getrennt sind. Dieses kollagene Stroma enthält als zelluläre Elemente nur sehr spärliche Fibroblasten.

Nach RINTELEN (1966) beruhen alle diese verschiedenen organähnlichen Differenzierungen des Basalioms sowohl auf regressiven Veränderungen des schlecht vaskularisierten Tumorgewebes als auch auf unterschiedlichen Reaktionen des umgebenden Bindegewebes auf das einwachsende Tumorparenchym.

In diesem Zusammenhang erhebt sich eine für die Ätiologie des Tumors wichtige Frage, nämlich ob und inwieweit das umgebende Stroma Einfluß hat auf die spezifischen Differenzierungsrichtungen des Basalioms. Sie ist bis heute ungeklärt. GOTTRON-SCHÖNFELD (1960) spricht von "formgebender Komponente des Stromas"; LEVER-SCHAUMBURG (1975) interpretiert die gleichzeitige Proliferation von Tumorgewebe und Stroma und die enge,

bündelartige Anordnung des Stromas um den Tumor als enge Wechselbeziehung zwischen den beiden Strukturen. Nach HORNSTEIN (1957) ist eine "morphogenetische Verzahnung beider Gewerbskomponenten" vorhanden; auch er billigt dem Mesenchym einen aktiv formenden Einfluß zu. Den Beweis dafür glaubt er im ungewöhnlichen Zellreichtum des Stromas und der End-zu-Seit-Stellung der Basaliom- und Bindegewebszellen zu sehen. Seiner Ansicht nach kann eine Art "Gleichgewichtszustand" zwischen Stroma und spezifischem Tumorgewebe bestehen, wodurch die Aggressivität und Infiltrationstendenz der Tumorzellen gebremst oder, im günstigsten Fall, gehemmt wird. Ein "Umkippen" dieses Gleichgewichts ist jedoch jederzeit möglich und bewirkt eine Änderung des Tumorverhaltens.

In der Literatur wird als experimenteller Beweis für die Abhängigkeit der Basaliom-Entwicklung vom umgebenden Stroma die Tatsache gewertet, daß Autotransplantate von Basaliomen nur dann überlebten, wenn sie umgebendes Gewebestroma enthielten.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß sich die genannten mikroskopischen Strukturen sowohl einzeln wie auch kombiniert in den verschiedenen makroskopischen Typen des Basalioms finden.

Bei der häufigsten Form, dem nodulo-ulcerativen Basaliom (B-1.) - und damit auch beim Ulcus rodens und Ulcus terebrans - kann man solide, keratotische, cystische und adenoide Strukturen beobachten, die sowohl einzeln als auch kombiniert auftreten können. Diese Aussage trifft auch auf das pigmentierte Basaliom (B-2.) zu, dieser Typ enthält jedoch zusätzlich noch Melanocyten und Melanin.

Das fibrosierende, scirrhöse Basaliom vom Typ (B-3.) Morphea enthält nur undifferenzierte Zellen. Hier imponiert eine viel größere Proliferation des umgebenden Gewebes als bei den anderen Basaliomformen. Das Tumorparenchym ähnelt in seiner schmalen, strähnenartigen Struktur dem scirrhösen Carcinom.

Auch das oberflächliche Basaliom (B-4.) besteht nur aus soliden, undifferenzierten Zellen. Im oberen Corium der befallenen Tumoreareale fällt ein unspezifisches chronisches Infiltrat auf.

Beim Fibroepithelioma (B-5.) sind lange, dünne, sich verzweigende, anastomosierende Stränge von undifferenzierten Tumorzellen in ein fibröses Stroma gebettet (PINKUS, HORNSTEIN).

2.2.5. Ätiologie

Nach der Durchsicht der Literatur kommt man zu dem unbefriedigenden Ergebnis, daß über den fundamentalen histogenetischen Charakter und über die Ätiologie dieses Tumors noch keine Gewißheit herrscht. Über die Faktoren im Sinne einer kausalen Carcinogenese ist man sich aber ziemlich einig. Im weiteren Text sei lediglich auf die mögliche Ätiologie des Augenlid-Basalioms eingegangen.

BIRGE (1938) sowie LISCH (1949) nennen als ursächliche Faktoren zur Auslösung von Lidtumoren Traumen und chronische Irritation, speziell chronische Reizung durch Brillengestelle etc. und chronische Blepharitis. Auch HAYES (1939) erwähnt diese chronischen Reize, die er folgendermaßen aufgliedert: natürlicher Altersprozeß der Haut, langanhaltende übermäßige Sonnenbestrahlung und unzureichendes Waschen mit Seife und Wasser. In einer Untersuchungsserie beobachtete er bei Frauen, die ihr Gesicht nie oder nur selten mit Wasser und Seife wuschen, präcanceröse Keratosen an den Lidern. Diese Keratosen im Lidbereich halten auch VANCEA, P. u. CHISLEAG, Ch. (1963) im Sinne der Basaliom-Ätiologie für wichtig; außerdem nennen sie Traumen und Narben verschiedener Ursache. GOTTRON-SCHÖNFELD (1960) beobachtete Basaliome nur selten auf nicht krankhaft veränderter Haut, dagegen oft in Gebieten mit präcancerösen Veränderungen.

SCHMIDT (1963) unterscheidet zwischen exogenen chemischen und physikalischen Noxen und endogenen ätiologischen Faktoren wie z.B. Narben unterschiedlicher Genese, Bagatellverletzungen und, unter anderem, Brillendruck. Nach LEVER-SCHAUMBURG (1975) sind außer Narben große Röntgendosen und helle Hautfarbe, kombiniert mit großer Sonnenexposition, wesentlich.

Neben diesen exogenen Faktoren sprechen FAYOS-WILDERMUTH (1962) der individuellen Basaliom-Disposition des Einzelnen, z.B. hellem roten Haar, heller Haut mit Tendenz zu Sommersprossenbildung, eine große Rolle bei der Entstehung von Haut-Car-

cinomen zu. HAMPERL (1974) führt UV-, Röntgenstrahlen- und Arsenschäden der Haut an.

Es werden also eine Reihe von exogenen und endogenen Faktoren für das Entstehen der Basaliome verantwortlich gemacht.

Über das Vorkommen von präkanzerösen Veränderungen im Lidbereich im Sinne der Stadienentwicklung wie regenerative Veränderungen, Präkanzerose, Basalzellencarcinom sind die Meinungen umstritten.

Die formale Basaliomgenese ist z. Zt. ein sehr diskutiertes Thema. Man ist sich über die "Mutterzelle" der Basaliomzellen nicht einig und vermutet hierbei verschiedene Strukturen: Haarmatrixzellen, Basalzellen der Epidermis, latente Embryonalzellen und während des ganzen Lebens geformte pluripotente Zellen.

Eine Genese der Basaliomzellen aus Hautanhangsgebilden, besonders Haarmatrixzellen, liegt insofern nahe, als sie ja weitgehend den Zellen der Haarmatrix ähneln. Außerdem verläuft der Verhornungsmodus der Horncysten des keratotischen Basalioms annähernd genauso wie die Keratinisierung der Haarzellen. HOFFMANN (1952) beschrieb den Fall eines Ulcus rodens, wahrscheinlich ausgehend von Talgdrüsenmutterzellen. Heute ist man von dieser Auffassung weitgehend abgekommen, weil sich bei elektronenmikroskopischen und histochemischen Analysen gezeigt hat, daß nur bei einer Minderheit von Basaliomzellverbänden eine Verbindung mit Hautanhangsgebilden primärer Art vorhanden ist.

Auch die Basalzelle der Epidermis wird vielfach deswegen als Ursprungszelle der Basaliomzelle angenommen, weil sich diese beiden ebenfalls sehr ähneln. Außerdem imitiert die Basaliomzelle das Potential der Basalzellen, was die Formung der Hautdrüsen anbelangt (KROMPECHER (1903), zit. nach LEVER-SCHAUMBURG (1975)), wie KROMPECHER in seiner Erstbeschreibung des Basalioms meint.

BOREL (1973) erinnert insbesondere die Fähigkeit zu horniger Differenzierung an das embryologische Potential der fetalen Basalzelle.

Nach REIDBORD et al. (1971) besteht eine Diskrepanz zwischen dem ultrastrukturell epidermal erscheinenden Tumor-Zelltyp und den verschiedenen Basaliomformen. Seiner Ansicht nach

liegt beim Basaliom ein Atavismus der Basalzellen insofern vor, als ihr Potential zur Differenzierung der Hautanhangsgebilde voll aktiviert wird. Mit anderen Worten: die Tumor-Identität ist epidermal, wobei die Mutterzelle voll differenziert ist und nur eine Rückbildung erfährt.

Andere Autoren ziehen aus der Tatsache, daß eine derartige Polymorphie der Basaliomarten existiert, die Schlußfolgerung, daß die Ursprungszellen des Basalioms eben nicht endgültig differenziert, sondern unvollendet differenziert und unreif sein müssen, mit der Fähigkeit zu verschiedener Entwicklung. Hinsichtlich dieser Meinung existieren wiederum zwei Interpretationen: die eine versteht die Basaliomzelle als "schlummern-de Epithelkeimzelle" (PINKUS), die andere als eine während des ganzen Lebens neugebildete pluripotente Zelle, wobei beide Zelltypen befähigt sind zur Formung von Haaren, Schweiß- und Talgdrüsen etc.

Ein Vertreter der erstgenannten Interpretation ist LISCH (1949). Für die formale Basaliomgenese am Augenlid bestätigt er das mögliche Vorhandensein embryonaler Zellen im Sinne COHNHEIMS, die lange latent liegenbleiben können, folgendermaßen: "Während der Entwicklung kommt es zu einem vorübergehenden Verschuß der Lidspalte durch Verlötung des Epithels der beiden Lidränder. Sie beginnt am Anfang des fünften Embryonalmonats an den Augenwinkeln und schreitet gegen die Mitte der Lidspalte fort. Nicht allein die Epidermis der Lidränder wird mit einbezogen, sondern auch die angrenzenden Hautabschnitte, so daß sich die Verklebung noch etwas über den Augenwinkel hinaus erstreckt. Die wuchernde Epidermis tritt als Wulst an der Verklebungslinie hervor. Am Ende des fünften Monats erfolgt die Lösung dieser Lidverlötung."

LUGOSSY (1974) bestätigt die bleibende Pluripotenz der epithelialen Zellen am Augenlid, ebenso FOOT (1947, zit. n. LEVER-SCHAUMBURG (1975)), der von "verdrehten Urzellen der Hautanhangsgebilde" spricht, mit denen der Tumor die Embryonalentwicklung einer oder aller Typen von Hautanhangsgebilden imitieren könne. ADAMSON (1914) formulierte: "... latente embryonale Foci, die in einer späteren Lebensperiode aus ihrer Ruhephase geweckt werden". RINTELEN (1966) vermutet diese pluripo-

tenten Epithelkeimzellen als Basaliommutterzellen in den Indifferenzonen der Haarzwiebelwurzel; d.h. in dem Areal, wo noch keine Differenzierung der Matrixzellen in äußere und innere Wurzelscheide vorhanden ist und sie noch nicht von Glas-haut umhüllt sind. Diese Matrixzellen bleiben im Alter im Corium liegen, ohne Haare zu produzieren; bei genügender Reizschwelle ist es denkbar, daß sie entarten können zum "Coriumkrebs" (RINTELEN (1966)). Nach seiner Ansicht entspringt das Basaliom mit seinem soliden Knoten und Ausläufersträngen im Corium; zuerst ohne Kontakt mit der Oberhaut. Dann schwindet allmählich das zwischen Corium und Epidermis liegende, den Tumor also von der Epidermis trennende, gefäßführende Bindegewebe, was zum uulcerösen Zerfall der Epidermis führen kann.

Auch SANDRITTER (1973) unterstützt die Theorie der Tumor-entstehung im Corium.

2.2.6. Altersverteilung

Bei der Durchsicht der Literatur wird deutlich, daß das Basaliom fast ausschließlich im Alter vorkommt. HAYES (1939) nennt Basaliome bei Patienten, die jünger sind als vierzig Jahre, "ungewöhnlich", berichtet aber über einige Erkrankungen von noch Jüngeren. Auch RINTELEN (1966) berichtet über solche Fälle.

Nach den Statistiken von BIRGE (1937), REESE (1963), PAYNE et al. (1969) liegt der Basaliom-Häufigkeitsgipfel im sechsten Jahrzehnt. HAYES (1939) errechnete ein Durchschnittsalter von 54 Jahren, SMITH/BROCKMAN (1954) von 57.5 Jahren.

LISCH (1949), BARRON (1962), SCHMIDT (1963) befürworten dagegen einen Gipfel im siebten Jahrzehnt, wobei DEL REGATO (1949) und AURORA/BLØDI (1970) die Altersgruppen 71-80 Jahre noch mit hinzunehmen.

2.2.7. Geschlechtsspezifität

Hier zeigen die statistischen Untersuchungen unterschiedliche Ergebnisse. Während BREED (1964) und PAYNE et al. (1969) keine Geschlechts-Bevorzugung beim Basaliom beobachtet haben, nennen HAYES (1939), COBB et al. (1964), REESE (1963) und

AURORA/BLØDI (1970) eine erhöhte Krankheitshäufigkeit bei Männern. Als Faktor wird meist das Verhältnis 1.8-1.9 : 1 (männliche Pat. - weibliche Pat.) genannt. Der einzige Befürworter einer Geschlechtsbevorzugung weiblicherseits ist DOLLFUS (1966).

Nach Untersuchungen von AURORA/BLØDI (1970) existiert hingegen eine geschlechtsgebundene Disposition für bestimmte Basaliomtypen. So fanden sich nach seinen Beobachtungen bei Männern doppelt so viele solide Basaliome wie bei Frauen, ebenso gemischte Basaliome, während das Verhältnis beim adenoiden Basaliom umgekehrt war.

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Fallvorstellung

Das hier beschriebene Krankheitsbild betrifft eine 65jährige Patientin, von Beruf Hausfrau, mit congenitaler Ichthyose. Die Patientin war 1.45 m groß und befand sich während des Untersuchungszeitraumes in gutem EZ, AZ, KZ. Das gesamte Integument war verändert zu charakteristischer ichthyosiformer Hyperkeratose, einschließlich dem für EICS typischen Befall von Knien, Ellenbogen und Kopf.

Die klinischen Laborwerte waren normal.

Auch die Familienanamnese war unauffällig; jegliche Hautkrankheiten, insbesondere Ichthyosis, waren in der Familie nicht bekannt.

Die Patientin wurde aufgrund ihres Augenbefundes erstmals am 18.05.1966 in die Universitäts-Augenklinik der Philipps-Universität Marburg/Lahn stationär aufgenommen.

Am 20.05.1966 wurde am rechten Auge eine Ektropium-Operation mit freiem Transplantat durchgeführt. Dieser Eingriff wurde am 08.06.1966 am linken Auge nachgeholt. Die freien Transplantate wurden jeweils von der Innenseite des kontralateralen Armes (linker - rechter Unterarm) entnommen.

Das Transplantat am linken Auge heilte normal ein, so daß bereits am 20.06.1966 die Fäden entfernt werden konnten.

Am rechten Auge bildete sich jedoch ein Entropium, wodurch die Wimpern auf der Hornhaut scheuerten. Da der Versuch einer Fixierung des Unterlids mit Drehung nach außen - mittels eines Pflasterstreifens - keinen vollen Erfolg erzielte, wurde am 21.06.1966 eine operative Korrektur der Unterlidplastik vorgenommen. Das Ergebnis war zufriedenstellend: zwar war noch ein andeutetes Entropium vorhanden, aber die Lidstellung war als gut zu bezeichnen. Das Transplantat selbst erschien etwas dicker als die übrige Haut, sah im ganzen aber gut aus.

Die Patientin wurde nach sieben Tagen entlassen.

Nach 59 Wochen mußte die Patientin jedoch wegen erneutem Lagophthalmus an beiden Augen, rechts erheblich stärker als links, wieder stationär aufgenommen werden.

Das ausgeprägte Unterlidektropium am rechten Auge wies ein Lidschlußdefizit von 5 mm auf (links: 3 mm). Die Haut in der Umgebung der Augen erschien straff, atrophisch glänzend und nur wenig auf der Unterlage verschieblich. Die Narben der vorangegangenen Operationen waren reizlos.

Am 22.08.1967 wurde rechts erneut ein freies Transplantat implantiert; diesmal vom linken Oberarm entnommen. Mit gutem Er-

gebnis der Operation, d.h. vollständigem Lidschluß + gut anliegenden Lidkanten, wurde die Patientin am 12.09.1967 entlassen.

Bereits im Oktober 1967 war der Lidschluß jedoch wieder unvollständig.

Im Dezember 1970 erschien die Patientin in der Klinik, weil ihre Brille zerbrochen war. Das Ektropium hatte am rechten Auge weiter zugenommen.

Am 28.07.1973, also 2 1/2 Jahre später, suchte sie erneut die Augenklinik wegen einer Entzündung am rechten Auge auf und gab an, seit 1970 regelmäßig Ultracortenol-Augensalbe (Prednisolon-Trimethylacetat) zur lokalen Behandlung der Lider angewendet zu haben.

Der Lidschluß an beiden Augen war unvollständig, links fehlten 2 mm, rechts 11 mm.

Die Lidränder erschienen gerötet und geschwollen. Die Lidkante des rechten Auges war narbig verdickt.

Zu diesem Zeitpunkt fiel erstmals an der Lidkantenmitte des rechten Unterlides ein kleines Ulcus von $\varnothing$ ca 2 mm auf, das aber bereits nach 2 Wochen abgeheilt erschien.

In der Folgezeit stellte sich die Patientin nur einmal vor, am 17.04.1974 wegen starker Rötung beider Lider und Augenbrennen. Sie gab an, in den vorhergehenden Tagen starkem Zigarettenrauch ausgesetzt gewesen zu sein. Während am linken Auge die Lider gerötet und induriert erschienen, wies das rechte Auge außer der wesentlich stärkeren Lidrötung ebenfalls eine Bindehautrötung und weißliches Sekret im Bindehautsack auf. Zwei Tage später war schon eine merkliche Besserung eingetreten. Sowohl die Rötung als auch die ebenfalls beidseitige LidSchwellung waren zurückgegangen.

Am 02.09.1974 stellte sich die Patientin jedoch wieder vor und gab an, die Entzündung sei seit April zwar zurückgegangen, aber immer noch nicht verheilt.

Der Lidschluß beiderseits war nicht intakt, wobei das Oberlid in Stellung und Beweglichkeit jeweils regelrecht, das Unterlid ektropioniert war.

Zu diesem Zeitpunkt zeigten beide Lidkanten am rechten Auge circular eine unregelmäßige starke Verdickung.

Die Unterlidkante war mit schmierigen Belägen bedeckt und wies an drei Stellen kleine Ulcerationen auf. Anamnestisch ergab sich, daß in den letzten Jahren am rechten Unterlid immer wieder Ulcerationen aufgetreten seien, die zuletzt mit Salben oder Tropfen nicht mehr zu bessern waren.

In der nasalen Hälfte des Oberlids imponierte ein wallartiger Tumor von ca. 3 mm Durchm. mit zentraler nabelförmiger Einziehung und Ulceration, sowie Teleangiektasien.

Die Patientin wurde wegen des Verdachts auf Basaliom in die Universitäts-Hautklinik Marburg/Lahn überwiesen. Diese Diagnose wurde seitens der Hautklinik bestätigt, worauf die Patientin acht Tage lang dort stationär behandelt wurde, um transplanta-

tionsfähige Hautareale für eine Plastik des rechten Ober- und Unterlids zu gewinnen.

Am 21.10.1974 wurde die Patientin zur Operation stationär in die Universitäts-Augenklinik aufgenommen. Der Befund am Oberlid war unverändert. An der gesamten Unterlidkante hatten sich in der Zwischenzeit jedoch zahlreiche Ulcera gebildet, die bei Berührung leicht bluteten. Das gesamte Unterlid war circa 10 mm induriert.

Für den 24.10.1974 wurde folgende Operation geplant: Excision des Tumors im Gesunden und anschließende plastische Deckung des Defekts.

Intra operationem zeigte sich jedoch nach der Entfernung des Unterlids, daß feste Tumormassen den Bulbus umgaben und weiter in die Tiefe sowie nach hinten infiltrierten, außerdem auch im temporalen Lidbereich vorhanden waren.

Aufgrund dieses Befundes wurde nach Aufklärung der Patientin eine Exenteratio orbitae angeschlossen.

Die postoperative Wundheilung verlief normal und ohne Komplikationen.

3.1.1. Makroskopischer Befund

Wie aus der Krankengeschichte hervorgeht, handelte es sich hier um ein schnellwachsendes, infiltrierendes und ulcerierendes Basaliom. Nach der Einteilung von VANCEA/CHISLEAG (1963; s. S.23) liegt ein Basaliom im vierten Stadium vor mit Invasion in Orbita bis an den Augapfel, der makroskopischen Typisierung nach ein Ulcus terebrans.

Der Tumor weist ein in Ober- und Unterlid ausgedehntes Wachstum auf, was im inneren Lidwinkelbereich besonders ausgeprägt ist. Die Tumormassen reichen bis unmittelbar an die Bulbuswand heran und grenzen an die äußere Muskulatur und Tränen-drüse.

Im Unterlidanteil sind zwei unterscheidbare Tumorareale zu erkennen, die durch Gefäßbindegewebe voneinander getrennt sind.

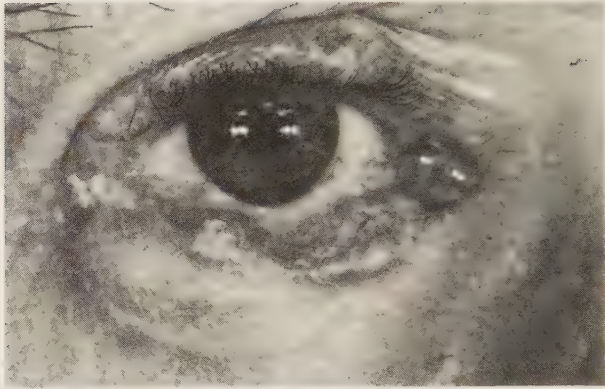


Photo 1: Basaliom am rechten Auge

3.1.2. Mikroskopischer Befund

I. Bulbus

Das Epithel in der Peripherie der Cornea erscheint unregelmäßig geschichtet mit beginnender Epidermalisation, d.h. Verhornung einzelner Epithelzellen des an sich nicht verhornendes Plattenepithels. Ansonsten ist der übrige Bulbusbefund dem Alter entsprechend normal.

II. Lider und Adnexe

A. Hautveränderung bei EICS

a Statum corneum:

Das verhornende Plattenepithel zeigt eine deutliche Hyperkeratose (Photo 2). Die Hornschicht ist unterschiedlich dick und zeigt neben lamellär strukturierter Hyperkeratose normale Keratose und herdförmige Parakeratosen.

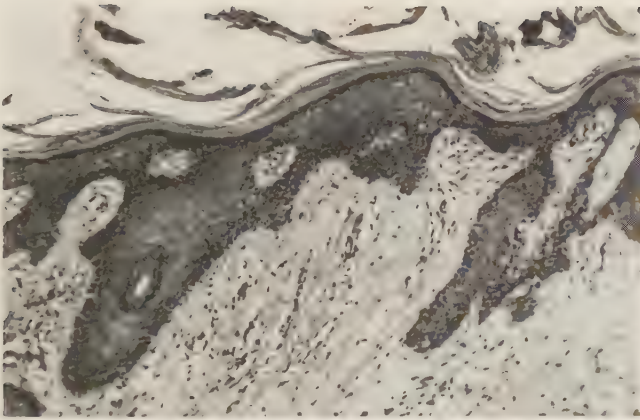


Photo 2: Hyperkeratose des verhornenden Plattenepithels
bei EICS 120 fach

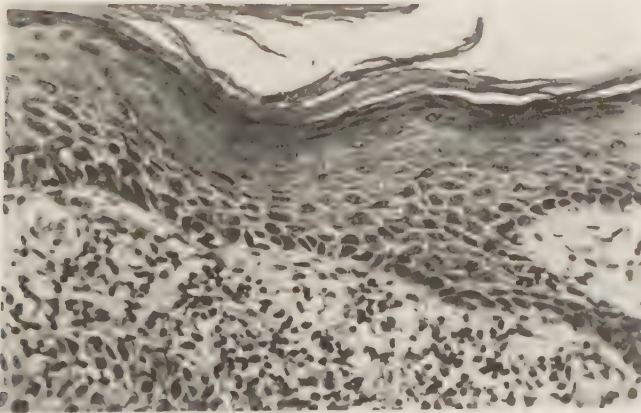


Photo 3: Verändertes Epithel bei EICS: Parakeratose,
Hyperkeratose 240 fach

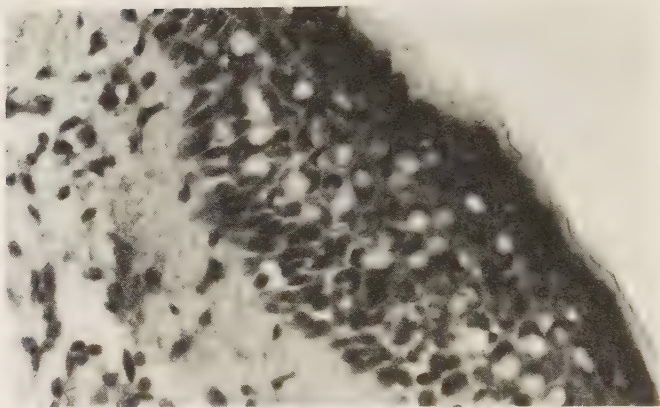


Photo 4: Verändertes Epithel bei EICS 400 fach

b Stratum granulosum:

Es ist mehrreihig und zeigt folgende von SCHNYDER/KONRAD (1967) beobachteten Phänomene: Zellen mit verstärkter Basophilie der Membranen und pyknotischen Kernen, außerdem "perinukleäre vakuolige Degeneration" im Cytoplasma und "prägranulöse Degeneration" der vergrößerten Keratohyalin granula.

Eine Keratose der Haarfollikel mit Hornpfropfen in den Mündungen ist ebenfalls vorhanden.

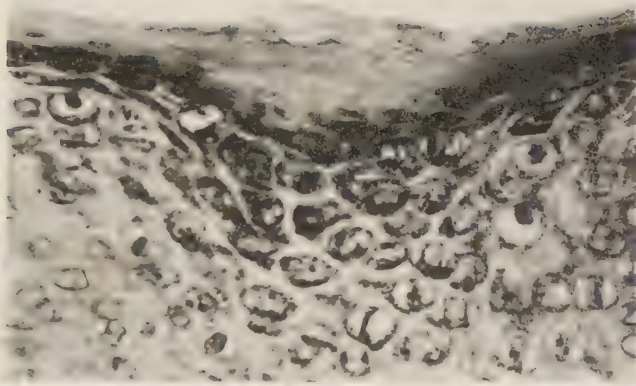


Photo 5: Prägranulöse Degeneration und perinukleäre
Vakuolisierung 400 fach

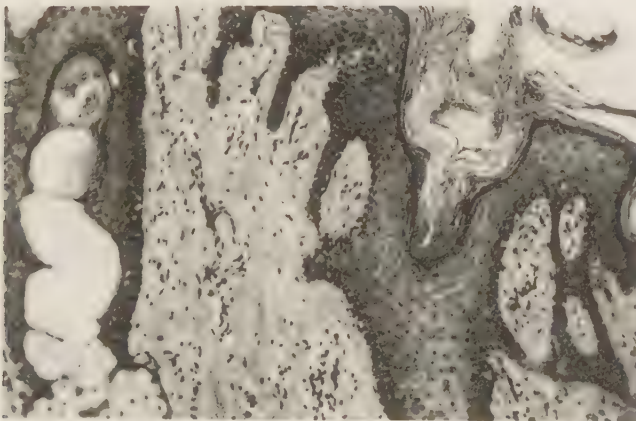


Photo 6: Follikuläre Keratose 120 fach

- c Stratum spinosum: Es erscheint stellenweise akanthotisch mit verlängerten Reteleisten, ist aber teilweise auch verschmälert.
- d Stratum basale: Es ist unauffällig.
- e Stratum papillare: Hier imponieren die typischen perivaskulären und perifollikulären lymphohistiocytären chronischen Infiltrate.

Vergleicht man diesen feinstrukturellen Epithelbefund mit den in der Literatur genannten Kriterien für eine "Ichthyosis congenita", so erschiebt sich im vorliegenden Fall übereinstimmend mit den klinischen Untersuchungsergebnissen eindeutig die Diagnose einer

Erythrodermia ichthyosiformis congenita sicca.

B. Tumor

Das Basaliom dringt in Ober- und Unterlid infiltrierend in fast alle Lidanteile ein, so sind scirrhöse Ausläufer erkennbar in den Tarsus, unter das Konjunktivalepithel und in die Muskulatur, wobei die Muskelfaserelemente teilweise aufgelöst erscheinen.

Im abgetrennten Unterlid waren schon makroskopisch zwei verschiedene Tumoreareale erkennbar. Hier wird die unterschiedliche Wuchsform der durch Bindegewebe und Gefäße getrennten Bezirke deutlich.

Das Epithel über dem Tumor fehlt stellenweise; das gilt im besonderen für den Ulcusgrund im Zentrum.

Am Randwall des Basalioms ist eine starke Proliferation des Plattenepithels zu sehen, verbunden mit gesteigerter mitotischer Aktivität und Pleomorphie der Zellkerne.

Innerhalb der Tumoreareale lassen sich unterschiedliche Strukturen deutlich voneinander abgrenzen:

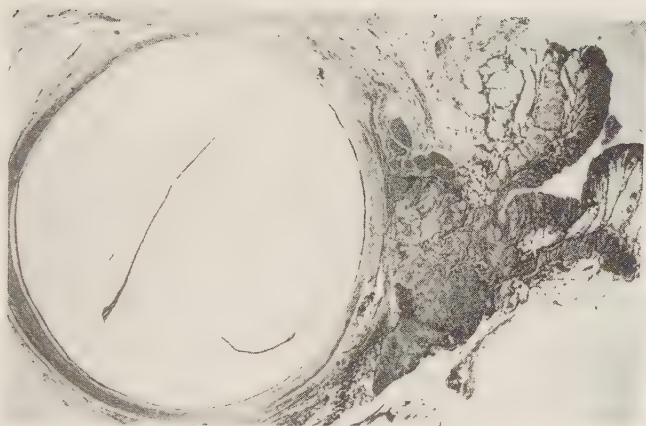


Photo 7: Basaliom am rechten Auge; Infiltration in
Lider etc.

3.5 fach

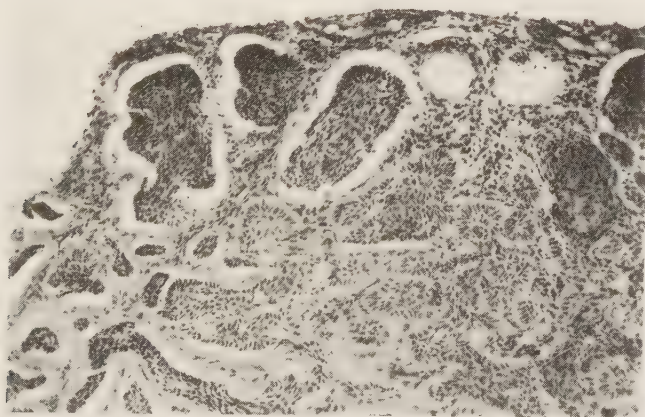


Photo 8: Typische Spaltbildung zwischen unterschiedlichen
Tumorearealen

120 fach

a Solide Strukturen

Hier sind die Tumorzellstränge in unterschiedlicher Form und Größe angeordnet. An der Peripherie ist jeweils die typische Palisadenstellung der Zellkerne zu beobachten.

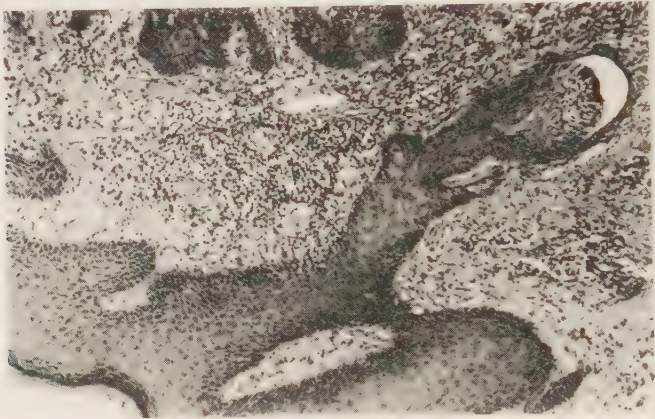


Photo 9: Solide Basaliomstrukturen; Randwall mit
Palisadenstellung der Zellkerne 100 fach

Außerdem erkennt man deutlich zwei unterschiedliche Zellarten: einmal große Zellen mit regelmäßigem, rundem Kern und unscharfen Zellgrenzen und zum anderen kleine Zellen mit unregelmäßigem dunklen Kern und spärlichem Cytoplasma.

b Keratotische Strukturen

Innerhalb der Tumorstänge liegen Wirbel aus eosinophilen Zellen mit gut erkennbaren Zellgrenzen. Diese Zellen sind teilweise - dann mit abgeflachten Zellkernen - zwiebelschalenartig um zentrale Keratinmassen angeordnet.

Innerhalb dieser Hornmassen sind teilweise Cholesterinspalten sichtbar.

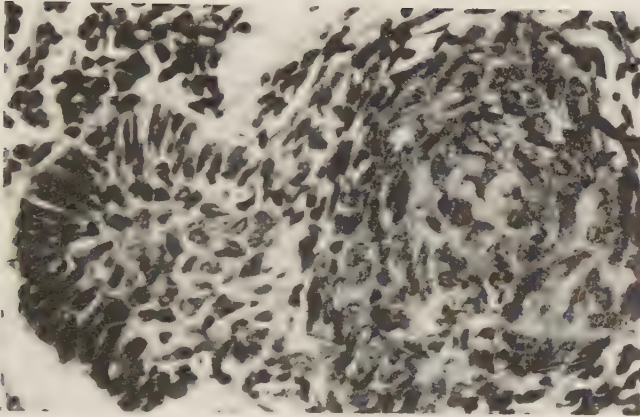


Photo 10: Keratotische Strukturen: Hornperlen mit
parakeratotischen Zellen 400 fach

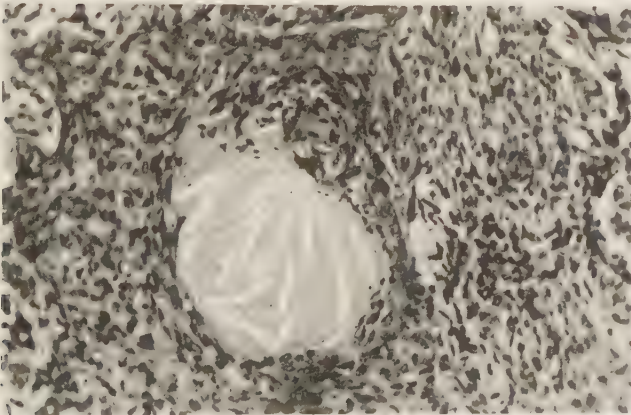


Photo 11: Keratotische Strukturen: Cholesterinspalten
240 fach

c Cystische Strukturen

In den großen soliden Tumorarealen sind cystenartige Hohlräume enthalten, die von homogenen, PAS-positiven Massen ausgefüllt sind.

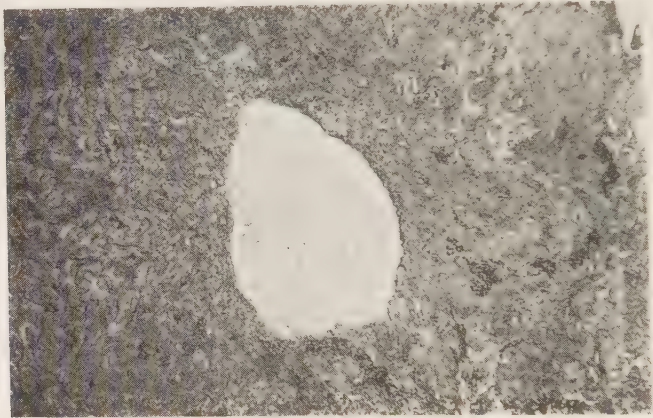


Photo 12: Cystische Strukturen

35 fach

d Adenoide Strukturen

Hier sind ebenfalls solide uniforme Tumorzellen, jedoch in Zweierreihen mit adenoider Formation angeordnet.

Die drüsenartigen Lumina sind, ebenfalls wie beim cystischen Basaliom, mit PAS-positiven Massen gefüllt.

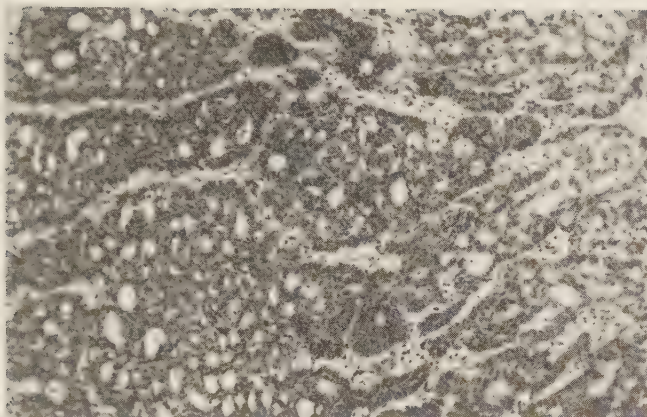


Photo 13: Adenoide Strukturen

120 fach

e Sklerosierende Strukturen

Die undifferenzierten soliden Zellen liegen in schmalen, ein- bis zweireihigen Strängen, wobei diese Stränge durch ein eosinophiles fibröses Stroma voneinander getrennt sind.

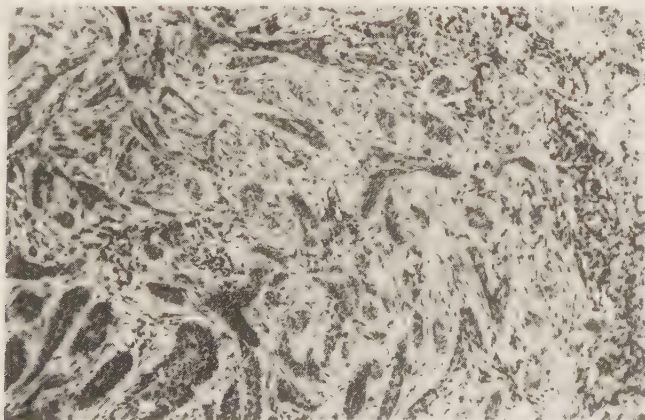


Photo 14: Sklerosierende Strukturen

120 fach

Bei dem hier vorliegenden Basaliom vom makroskopischen Typ vom makroskopischen Typ *Ulcus terebrans*, dem nodulo-ulcerativen Basaliom (B-1.) zugeordnet, finden sich also verschiedene undifferenzierte und differenzierte Strukturen.

Vergleicht man wiederum die beobachteten Phänomene mit der Literatur, ergibt sich die eindeutige Diagnose: Gemischtes Basaliom mit undifferenzierten, als auch keratistisch, cystisch, adenoid und sklerosierend differenzierten Strukturen.

Zusammenfassend liegen beim untersuchten Fall folgende Befunde dar:

1. Erythrodermia ichthyosiformis congenita sicca

2. Gemischtes Basaliom (*Ulcus terebrans*)

3. Epidermalisation der Hornhaut (Nebenbefund, vermutlich sekundär verursacht durch das Extropium der Lider bei bestehender EICS; s. Literatur S.

4. Diskussion

Zusammenhänge zwischen EICS und Basaliom?

Literaturdurchsicht und Stellungnahme

Anhand des beschriebenen Krankheitsfalls sollte ein eventueller Zusammenhang zwischen Ichthyosis, speziell EICS, und Basaliom herausgestellt werden.

In der Literatur ist über ein gemeinsames Auftreten von EICS und Basaliom bei einem Patienten bislang nicht berichtet worden. Man kennt bisher nur Fälle von Icht. vulgaris und Basaliom.

SAVATARD (1927) untersuchte als erster, welche Rolle die Ichthyosis bei der Entstehung von Hautkrebsen spielt. Er machte die bemerkenswerte Feststellung, daß viele Patienten mit Hautcarcinomen zusätzlich an Ichthyosis litten bzw. keratotische Herde besaßen, die im Sinne der Carcinogenese als Präcancerosen eingestuft werden konnten. Hierbei vermutete er die Kausalkette: Ichthyose - Präcancerose - Carcinom.

ORFUSS (1957) beschreibt einen Fall von Basalzellencarcinom auf dem Boden einer Hyperkeratose.

Auch POND und LOEWENTHAL (1929) berichten über das kombinierte Vorkommen von Ichthyosis und Basaliom bei einer Ichthyosis-Familie, in der Fälle von Ulcus rodens auftraten.

VANCEA/CHISLEAG (1963), GOTTRON-SCHÖNFELD (1960), HAYES (1939) erwähnen präcanceröse Keratosen als wichtige ätiologische Faktoren für die Genese von Basaliomen (s.o. S.30). Nähere Vermutungen über eine kausale Verknüpfung der beiden Krankheitsbilder stellt KUSKE (1971) an. Er zitiert GOUGEROT (1942, zit. n. KUSKE), der die Ichthyose als "Dermatose monotrice d'un cancer profond" bezeichnet hat. Dieser Formulierung liegt die Vermutung zugrunde, daß eine Ichthyosis als paraneoplastisches Syndrom eines versteckten, bereits "profond" vorhandenen Carcinoms auftritt und, von diesem ausgehend, die gestörte Verhornung als Hautläsion auslöst.

Diese Theorie wird untermauert durch eine Veröffentlichung von ITO und TANAKA (1960). Sie beobachteten eine auffallende

Häufung von Darm-, Magen-, Leber- und Lungencarcinomen - sowie Tuberkulose - bei diagnostizierter Ichthyosis. Ihrer Ansicht nach muß für die Basaliomentstehung bereits irgendwie eine Erb-Disposition für die Verhornungsstörung vorliegen.

Genauere Beschreibungen bzw. Untersuchungen, die zu Erkenntnissen über die Kombination Ichthyose - Basaliom führen, sind in der Literatur nicht vorhanden.

Auch im vorliegenden Fall bleibt offen, ob und welche Rolle die bestehende EICS bei der Basaliomentstehung gespielt hat, da außer ihr - der unter Umständen als Präcancerose einzustufenden Hyperkeratose an den Augenlidern - noch weitere mögliche Kausalfaktoren im Sinne einer Carcinogenese vorhanden waren: operative Polytraumatisierung, Narben, chronische Irritation.

Laut Krankengeschichte erschien die Lidkante vor der Manifestation des Basalioms am rechten Auge narbig verdickt, vermutlich aufgrund der vorangegangenen wiederholten Lidplastiken an diesem Auge. Narben verschiedener Genese werden von mehreren Autoren (s. Basaliom-Ätiologie, S.30 f.) als wesentlich für die Basaliomentstehung genannt, ebenso chronische Reize. Anhand der Anamnese und des jeweiligen Befundes bei unserer Patientin ist festzustellen, daß über einen Zeitraum von mindestens fünf Monaten vor der Tumordiagnostizierung ein chronischer Reizzustand des rechten Auges bestand.

Ob in diesem Zusammenhang die langandauernde Salbenbehandlung des rechten Auges mit einem Corticoid-Präparat, bei dem der Hersteller ausdrücklich darauf hinweist, daß es bei unkontrollierter Langzeitbehandlung sowohl eine Entzündung maskieren als auch aktivieren oder verschlimmern kann, als chronische Reizung zu werten ist, bleibt fraglich.

Mit dem Trauma ist die Tatsache gemeint, daß drei operative Eingriffe an dem Lid vorgenommen wurden. Nach PAPOLCZY (1936) ist dieses Ereignis für die Basaliomgenese durchaus wichtig, da er die Meinung vertritt, daß "ein Ulcus rodens teils entzündlichen, teils traumatischen Ursprung hat, wobei der Tumor entweder sofort oder erst nach 1, 6, 12, ... Jahren entsteht".

Das Alter der Patientin ist im Hinblick auf eine Erkrankung an Basaliom charakteristisch (s.o.).

All diese genannten Faktoren könnten den Tumor unabhängig von der EICS "induziert" haben, eine definierte Kausalität ist jedoch bei ihnen ebensowenig zu beweisen wie bei der Ichthyosis congenita.

Auch feinstrukturell oder "histogenetisch" läßt sich ein kausaler ätiologischer bzw. morphologischer Zusammenhang zwischen der bestehenden EICS und dem Basaliom nicht feststellen oder gar beweisen. Man kann lediglich einige Phänomene aufzählen, die auf eine eventuelle "Verzahnung" der beiden Krankheitsbilder hindeuten könnten.

So erhebt sich die Frage, inwieweit das bei der EICS vorhandene lymphohistiocytäre Infiltrat im Corium, die Manifestation einer chronischen Irritation innerhalb dieser Schicht, eine Rolle spielt für die Genese des Basalioms als "Coriumkrebs" (RINTELEN, 1966).

Auch könnte man aus der erhöhten mitotischen Aktivität der Basalzellen bei EICS auf eine Beziehung zur Basaliomgenese schließen, wenn man mit REIDBORD et al. (1971, s. S.32) annimmt, daß bei der Basaliomentstehung im Sinne eines Atavismus das gesamte embryologische Potential der fertig differenzierten Basalzelle voll reaktiviert wird und man somit die Basalzelle als Tumormutterzelle wertet.

Genauere Aufschlüsse lassen sich jedoch sowohl aus den feinstrukturellen Untersuchungsergebnissen über EICS als auch denen über Basaliom nicht erhalten.

Im vorangegangenen Text wurde bereits die Frage gestellt, ob und wie das den Tumor umgebende Stroma einen Einfluß hat auf Verlauf bzw. Schweregrad der Läsion. Das in dem hier gezeigten Fall vorhandene schnelle und infiltrierende Tumorstromawachstum scheint für die Theorie HORNSTEINS (1957) zu sprechen in dem Sinne, daß hier durch die "Schwäche" des ichthyotischen Stromas ein Gleichgewicht Tumor/Stroma nicht aufrechtzuerhalten war und der Aggressivität des Basalioms somit keine Schranken gesetzt werden. Ob aber die hier zweifellos vorliegende "stromale Schwäche" spezifisch ist für EICS, bleibt ungeklärt.

Auch die Lokalisation könnte u.U. eine Bedeutung für die Infiltrationstendenz des Basalioms haben, nämlich das primäre Auftreten an der medialen Hälfte des Oberlides. Viele Autoren, unter anderen DRIVER/COLE (1939), VANCEA/CHISLEAG (1963) und AURORA/BLØDI (1970), sehen einen kausalen Zusammenhang zwischen Tumorlokalisation und -verlauf. So wurde bei Sitz des Tumors an den inneren Augenwinkeln und am Lidrand ein weitaus mehr extendierendes Verhalten beobachtet als in anderen Lidregionen.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird ein in der Literatur bisher nicht bekanntes Zusammentreffen von Erythrodermia ichthyosiformis congenita sicca (EICS) und Basaliom beschrieben.

Bei einer zum Zeitpunkt der Untersuchungen vierundsechzig-jährigen Patientin wurde im Jahre 1966 wegen Lagophthalmus an beiden Augen eine Ektropium-Operation mit freiem Transplantat durchgeführt. Das rechte Auge mußte in der Folgezeit zweimal revidiert werden: zunächst nach vier Wochen wegen Entropiums, dann nach einem Jahr wegen erneutem Lagophthalmus. Sieben Jahre später wurde an Ober- und Unterlid des rechten Auges ein aggressives Basaliom diagnostiziert. Wegen tief in die Orbita infiltrierenden Wachstums mußte eine Exenteratio orbitae vorgenommen werden.

Ausgehend von diesem Fall wird untersucht, ob und gegebenenfalls in welcher Weise eine Kausalität morphologischer oder ätiologischer Art zwischen EICS und Basaliom vorhanden sein könnte.

Nach eingehender Analyse dieser beiden Erkrankungen und unter Berücksichtigung der hierhergehörigen Literatur kann man feststellen, daß sich über eine gegenseitige Verknüpfung nur Vermutungen anstellen lassen. Einige feinstrukturellen Phänomene scheinen im vorliegenden Fall für eine morphologische Verzahnung zu sprechen. Es läßt sich jedoch nicht mit Sicherheit entscheiden, ob es sich nicht um Zufallsbefunde handelt. Auch im Hinblick auf die Tumorätiologie muß eine Beeinflussung der Basaliomentstehung sowie der Basaliomentstehung sowie der Basaliomdifferenzierung und des Verlaufs offen bleiben, obwohl einige Faktoren auf einen Kausalzusammenhang hinzudeuten scheinen.

Eine gesicherte Aussage über eindeutige Zusammenhänge zwischen EICS und Basaliom ist zur Zeit nicht möglich.

5. Literaturverzeichnis

- ANTON-LAMPRECHT, I.: Zur Ultrastruktur hereditärer Verhornungsstörungen
I. Ichthyosis congenita. Arch. Derm. Forsch. 243, 88-100 (1972)
III. Autosomal-dominante Ichthyosis vulgaris. Arch. Derm. Forsch. 248, 149-172 (1973)
- AURORA, A.L., BLØDI, F.C.: Reappraisal of basal cell carcinoma of the eyelid.
Amer. J. Ophthalm. Ser. I. 70, 329-336 (1970)
- BIRGE, H.L.: Cancer of the eyelids.
I. Basal cell epithelioma.
Arch. Ophthalm. 19, 700-708 (1938)
- BOREL, D.M.: Cutaneous basosquamous carcinoma.
Review of the literature and report of 35 cases.
Arch. Path. 95, 293 (1973)
- COBB, G.M., THOMPSON, G.A., ALLS, W.E.C.: Treatment of Basal Cell Carcinomas of the Eyelids by Radiotherapy.
Canad. Med. Assoc. J. 91, 743-748 (Oct 3) (1964)
- DOLLFUS, M.A.: Epitheliomas palpebraux.
Ophthalmologica 151, 23-50 (1966)
- DRIVER, J.R. and COLE, H.N.: Epithelioma of the eyelids and canthi; report of a series of 324 cases.
Amer. J. Roentgenol. 41, 616-624 (1939)
- DUKE-ELDER, Sir St.: System of Ophthalmology, Vol. III. Normal and abnormal development. Part 2: Congenital Deformities, Part 1: Disease of the outer eye.
Henry Kompton Verl. London, 882 ff. (1964)
- EINAUGLER, R.B., HENKIND, Ph.D.: Basal cell carcinoma of the eyelid: apparent incomplete removal.
Amer. J. Ophthalm. Vol.67, No.3, 413-417 (1969)
- ELSCHNIG, A.: Lidplastik bei Ichthyosis congenita.
Klin. Mbl. Augenheilk. 71, 155-156 (1923)
- FAYOS, J.V., WILDERMUTH, O.: Carcinoma of the skin of the eyelids.
Arch. Ophthalm. Vol.67, 298 (1962)
- FEINSTEIN, A., ACKERMANN, A.B., ZPRKOWSKI, L.: Histology of Autosomal Dominant Ichthyosis Vulgaris and X-linked Ichthyosis.
Arch. Derm. Vol.101, 524-527 (1970)

- FROST, P., WEINSTEIN, G., VAN SCOTT, E.: The Ichthyosiform Dermatoses.
J. Invest. Derm. 47, 561-567 (1966)
- GÖTZ, H., SCUPPENER, H.J.: Atrophien der Haut. Handb. d. Haut- u. Geschlechtskrankheiten. Nicht entzündliche Dermatosen II, 467. Springer Verlag (1968)
- GOTTRON-SCHÖNFELD: Dermatologie und Venerologie. Band IV, 339 f., Thieme Verl. Stuttgart (1960)
- HAMMERSTEIN, W., MEIERS, H.G., HAENSCH, R.: Die Hornhautveränderungen bei Ichthyosen.
Arch. klin. Ophthalm. 195, 161-173 (1975)
- HAMPERL, H.: Lehrbuch der Allg. Pathologie und der Patholog. Anatomie, 722-723, Springer Verlag, 29. Aufl. (1974)
- HOFFMANN, E.: Über ein eigenartiges steatogenes Basaliom im rechten Augenwinkel.
Derm. Wchschrft. 125, 459-460 (1952)
- HORNSTEIN, O.: Über die Pinkussche Varietät der Basaliome.
Der Hautarzt. 8.Jahrg., Heft 9, 406-413 (1957)
- ITA, M., TANAKA, T.: Pseudo-Ichthyose acquise en tâches circulaires.
Ann. Derm. Syph. 87, 26-37 (1960)
- JAY, B., BLACK, R.K., WELLS, R.S.: Ocular manifestations of Ichthyosis.
Brit. J. Ophthalm. 52, 217 (1968)
- KUSKE, H.: Cutane paraneoplastische Syndrome.
Fischer Verl. Stuttgart (1971)
- LEVER, W.F., SCHAUMBURG-LEVER, G.: Histopathology of the Skin. Primordial epitheliomas - basal cell epitheliomas, 537-551 (1975). 5th edition, 1975, J.B.Lippincot Company, Philadelphia-Toronto
- LISCH, K.: Über Lidcarcinome.
Ophthalmologica Basel 118, 1010-1016 (1949)
- MARTIN, H.E.: Cancer of the eyelids.
Arch. Ophthalm. 22, 1-20 (1939)
- MILOT, J., SHERIDAN, S.: Corneal Leucomas in Ichthyosis.
Journ. of pediatric Ophthalm. Vol.11, No.4 (1974)
- OMULECKI, A., WOZNIAK, L.: Mikromorphologische Unterschiede zwischen einigen Formen der Ichthyose.
Derm. Monatsschrift 158, 765-772 (1972)

- ORFUSS, A.J.: Recurrent basal cell carcinoma of lower lid.
Arch. of Derm. 76, 796-797 (1957)
- PAPOLCZY, F.F.: Über Lidcarcinome.
Szemészet
- PAYNE, J.W., DUKE, J.R., BUTNER, R., EIFRIG, D.E.: Basal cell carcinoma of the eyelids. A long-term follow-up study.
Arch. Ophthalm. Vol.81, 553-558 (1969)
- REESE, A.B.: Tumors of the Eye and Adnexa.
New York: Harper & Row Publishers Inc. (1963)
- REIDBORD, H.E., WECHSLER, H.L., FISHER, E.R.: Ultrastructural Study of Basal Cell Carcinoma and Its Variants With Comments on Histogenesis.
Arch. Derm. 104, 132-140 (1971)
- RIECKE, E.: in: Arch. Derm. Syph. (Berl.) 54, 289-340 (1900)
- RINTELEN, F.: Zur Histopathologie der Lidtumoren.
Ophthalmologica Basel 151, 58-66 (1966)
- SAVATARD, L.: Ichthyosis and cancer of the skin, with special references to mulespinners cancer.
Brit. J. Derm. Bd.39, No.10, 399-402 (1927)
- SCHMIDT, U.: Hautcarcinomstatistik anhand des Beobachtungsgutes der Städt. Hautklinik Augsburg (1953-1963). Vergleichsstatistik Augsburg-Stuttgart-Tübingen.
Inaugural-Diss. Dresden (1963)
- SCHNYDER, U.W., KONRAD, B.: Zur Histogenetik der Ichthyosen.
Der Hautarzt, 18.Jahrg., Heft 10 (1967)
- SCHNYDER, U.W., KLINKER, W.: Erbliche Verhornungsstörungen der Haut. Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Erg.Werk VII (1966): Vererbung von Hautkrankheiten.
Herausg. GOTTRON u. SCHNYDER
- SMITH, A.G., BROCKMAN, J.L.: Epithelial tumours of the eyelids.
Amer. J. Ophthalm. 40, 522-528 (1954)
- SONDERMANN, G.: Über Augenstörungen bei Ichthyosis congenita.
Klin. Mbl. Augenheilk. 70, 180-184 (1923)
- STEIGLEDER, G.K., GAUSS, O.: Pathologische Reaktionen in der Epidermis - Hyperkeratose. Handbuch der Haut. und Geschlechtskrankheiten; normale u. patholog. Anatomie der Haut II, 180 f., Springer Verlag (1964)
- VANCEA, P. CHISLEAG, Ch.: Beiträge zum klinischen und therapeutischen Studium des Lidkrebses.
Klin. Mbl. Augenheilk. 142, 1064-1070 (1963)

- VANDERSTEEN, P.R., MULLER, S.A.: Lamellar Ichthyosis.
Arch. Derm. 106, 694-701 (1972)
- VAN SCOTT, E.J., REINERTSON, R.P.: The modulating influence
of stromal environment on epithelial cells studied in
human autotransplantates.
J. Invest. Derm. 36, 109 (1961)
- VELHAGEN, K.: Ichthyosis.
Der Augenarzt Bd.VI, 396 (1964)
VEB Georg Thieme, Leipzig
- WEBER, G.: Über einen Fall von Ichthyosis congenita mit Lid-
schrumpfung.
Derm. Wchschrft. 128, 1144-1148 (1953)
- WELLS, R.S., KERR, C.B.: The Histology of Ichthyosis.
J. Invest. Derm. 46, 530-535 (1966)
- WILSON, F.M., GRAYSON, M., PIERONI, D.: Corneal Changes in
Ectodermal Dysplasia.
Amer. J. Ophthalm. Vol.75, No.1, 1-27 (1973)
- WOOD, M.G., PRANICK, K., BEERMAN, H.: Investigation of possible
apocrine gland component in basal-cell epithelioma.
J. Invest. Derm. 30, 273 (1958)
- ZACKHEIM, H.S.: Origin of the human basal cell epithelioma.
J. Investig. Derm. 39, 183-187 (1962)
- ZELICKSON, A.S.: An electron microscope study of the basal cell
epithelioma.
J. Invest. Derm. 39, 183 (1962)
- POND, F.A., LOEWENTHAL, L.J.A., Case of multiple rodent ulcers
associated with ichthyosis.
Brit. J. Derm. 41, 331 (1929)

Für die Überlassung des Themas bin ich meinem Doktorvater,
Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Straub, zu Dank verpflichtet.

Insbesondere bedanke ich mich hiermit bei Frau Dr. med.
Ilse Strempel für ihre verständnisvolle Hilfe und Betreuung
sowie bei Frau Ursprung für die Anfertigung der Photos.

Lebenslauf

Am 18. Juli 1952 wurde ich als Tochter des damaligen Volks- und Gewerbeschullehrers Johannes Franz und seiner Ehefrau Ilse, geb. Weber, in Mittenwald/Karwendel geboren.

Von 1958 bis 1962 besuchte ich die Volksschulen in Freising und Vechta i.O., anschließend das NeusprachlicheGymnasium der Liebfrauenschule Vechta. 1962 wurde ich umgeschult auf das Neusprachliche Mädchengymnasium St. Michael in Paderborn, an dem ich am 18.6.1970 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1970 begann ich mein Studium der Zahnmedizin an der Philipps-Universität Marburg an der Lahn.

Die naturwissenschaftliche Vorprüfung bestand ich am 30.9.1971 und die zahnärztliche Vorprüfung am 10.9.1973.

Am 15.8.1975 heiratete ich in Marburg den Zahnarzt Karl-Wolf Tiebel.

Mit Bestehen des Staatsexamens beendete ich am 28.7.1976 mein Studium.

Seit September 1976 bin ich an der Universitäts-ZMK-Klinik Marburg als wissenschaftliche Angestellte beschäftigt.

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten:

Ahrens, Amon, Aurich, Aziz, Baltzer, Bernhardt, Bode, Braasch, Castenholz, Dehnicke, Dimroth, Golenhofen, Haberich, Hennis, Hensel, Hering, Janke, Karlson, Klein, Koch, Koecke, Koransky, Lange, Lauer, Niemeyer, Petry, Pfütz, Richter, Rohen, Rupec, Schienbein, Schiff, Schmidt H., Schmitz-Moormann, Schnell, Walcher, Wesemann.

